

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 4016135 A1

⑤① Int. Cl. 5:
A61L 25/00
A61L 27/00

②① Aktenzeichen: P 40 16 135.8
②② Anmeldetag: 18. 5. 90
②③ Offenlegungstag: 22. 11. 90

A61L 25/00

A61K6/033

DE 4016135 A1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
19.05.89 JP 124236/89

⑦① Anmelder:
Tokuyama Soda K.K., Tokuyama, Yamaguchi, JP

⑦④ Vertreter:
Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 8000 München;
Glaeser, J., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Hiltl, E.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Burger, E., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:
Iwamoto, Osamu; Ogawa, Yasuhiro, Tsukuba,
Ibaragi, JP

A61L 24/00 R4E

A61L 25/00 R4E

DOC

DOC

⑤④ Härtendes Gemisch

Es wird ein härtendes Gemisch angegeben, enthaltend (a) eine Pulverkomponente, die aus einem Pulvergemisch aus Tetracalciumphosphat und Calciumphosphat mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger zusammengesetzt ist, und (b) eine flüssige Komponente, die aus einer kolloidalen wässrigen Lösung mit festen, in einem wässrigen Medium dispergierten Kolloidteilchen besteht, wobei die Komponenten (a) und (b) unabhängig voneinander verpackt sind und zum Aushärten gemischt werden. Mit dem härtenden Gemisch kann ein gehärteter Körper erhalten werden, der eine hohe Festigkeit aufweist, ohne für den lebenden Körper gefährlich zu sein. Dementsprechend kann das härtende Gemisch insbesondere zur Wiederherstellung von hartem Gewebe eines lebenden Körpers eingesetzt werden.

DE 4016135 A1

BEST AVAILABLE COPY

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues härtendes Gemisch. Insbesondere betrifft die Erfindung ein härtendes Gemisch mit ausgezeichneten Eigenschaften zur Knochenwiederherstellung.

Es wurden bereits verschiedene härtende Gemische entwickelt und in der Praxis verwendet. Nur wenige davon können jedoch mit zufriedenstellenden Ergebnissen eingesetzt werden, wenn sie auf Gebieten verwendet werden, in denen eine große Festigkeit verlangt wird, beispielsweise bei der Wiederherstellung von hartem Gewebe eines lebenden Körpers, wie beim Festigen eines gebrochenen Knochens oder beim Ausfüllen eines Zahndefekts. Die Entwicklung eines härtenden Gemisches, das eine hohe Festigkeit aufweist, ist besonders wünschenswert für das Gebiet der therapeutischen Materialien, beispielsweise für medizinische Materialien, wie ein Füllmaterial für Knochendefekte und ein dichtendes Füllmaterial für einen künstlichen Knochen oder ein künstliches Gelenk, sowie für Zahnmaterialien, wie einen Abdichtzement, einen Füllzement, einen provisorischen Versiegelungszement, ein Wurzelkanalfüllmaterial und ein Hohlraumfüllmaterial.

Materialien, die auf diesem Gebiet verwendet werden, müssen eine hohe Affinität zum Zahn oder Knochen aufweisen, dürfen nicht gesundheitsschädlich sein und müssen eine hohe Festigkeit besitzen.

Als härtende Gemische, die auf diesem Gebiet verwendet werden können, wurden Materialien vorgeschlagen, die Hydroxylapatit bilden, der ein Hauptbestandteil eines Zahns oder Knochens ist. Beispielsweise ist aus den US-Patentschriften 45 18 430 und 46 12 053 ein härtendes Gemisch bekannt, das Tetracalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphatanhydrid oder -dihydrat und Wasser enthält sowie beim Mischen aushärtet und Hydroxylapatit bildet.

Im allgemeinen weist der aus diesem Gemisch erhaltene gehärtete Körper keine ausreichende Festigkeit auf, so daß das härtende Gemisch dort nicht eingesetzt werden kann, wo eine hohe Festigkeit verlangt wird. Als ein Material mit erhöhter Festigkeit wurde ein härtendes Gemisch vorgeschlagen, das pulverförmiges Tetracalciumphosphat als Pulverkomponente und eine wäßrige Lösung einer organischen Säure, wie Citronensäure, Bernsteinsäure oder Äpfelsäure, als flüssige Komponente enthält (s. dazu die ungeprüfte japanische Patentveröffentlichung No. 62-72 363). Dieses härtende Gemisch weist jedoch den Nachteil auf, daß als Nebenprodukt ein Calciumsalz der organischen Säure gebildet wird, wodurch der erhaltene gehärtete Körper stark wasserlöslich wird, und wenn das Material als Zahnfüllmaterial verwendet wird, löst sich der gehärtete Körper im Laufe einer längeren Zeit auf.

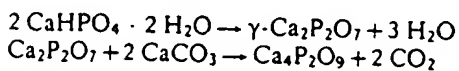
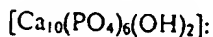
Weiterhin wurde die Verwendung einer wäßrigen Lösung eines Polymers einer ungesättigten Carbonsäure als flüssiger Komponente vorgeschlagen (s. ungeprüfte japanische Patentveröffentlichung No. 62-72 363). Jedoch verursacht dieses Material, nachdem es anfänglich gemischt wurde, durch die nichtumgesetzte Carbonsäure, Entzündungen im Gewebe eines lebenden Körpers, so daß dieses vorgeschlagene härtende Gemisch nicht zufriedenstellend ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein härtendes Gemisch zur Verfügung zu stellen, das die oben beschriebenen Nachteile der bekannten Härter, wie Wasserlöslichkeit, Unverträglichkeit und geringe mechanische Festigkeit, nicht aufweist.

Die Erfindung löst diese Aufgabe durch ein härtendes Gemisch, das (a) eine Pulverkomponente, die aus einem Pulvergemisch aus Tetracalciumphosphat und Calciumphosphat mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger besteht, und (b) eine flüssige Komponente enthält, die aus einer kolloidalen wäßrigen Lösung mit festen, in einem wäßrigen Medium dispergierten Kolloidteilchen besteht, wobei die Komponenten (a) und (b) unabhängig voneinander verpackt sind und zum Härten gemischt werden.

Ein Bestandteil der Pulverkomponente (a), die das härtende Gemisch der vorliegenden Erfindung enthält, ist Tetracalciumphosphat, eine bekannte Verbindung mit der Formel $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$. Das Verfahren zur Herstellung des Tetracalciumphosphats, das gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ist nicht besonders kritisch. Das allgemein verwendete Herstellungsverfahren wird im folgenden beschrieben.

Calciumverbindungen, wie CaCO_3 , CaO und Ca(OH)_2 , werden im allgemeinen als Calciumquellen, und Phosphorverbindungen, wie P_2O_5 , H_3PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ und $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, werden im allgemeinen als Phosphorquelle verwendet, und als Alternative dazu können Verbindungen, die Calcium und Phosphor enthalten, wie $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca(H}_2\text{O}_4)_2$ und $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, werden vorzugsweise als Ausgangsmaterial verwendet. Die Verfahren zur Herstellung von Tetracalciumphosphat hängen von den verwendeten Ausgangsmaterialien ab. Beispielsweise wird vorzugsweise ein Trockenverfahren angewandt, bei dem durch Calcinieren von $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ gewonnenes $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ mit CaCO_3 gemischt und das erhaltene Gemisch calciniert wird. Diese Reaktion wird durch die folgende Reaktionsgleichung ausgedrückt, und unabhängig davon, ob das erhaltene $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ bei einer Temperatur über 1200°C calciniert und rasch außerhalb des Ofens abgekühlt wird oder ob das erhaltene $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ bei einer Temperatur über 1200°C calciniert und in einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt wird, man erhält reines Tetracalciumphosphat ohne Umwandlung zu Hydroxylapatit

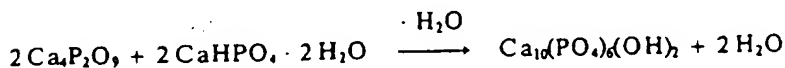


Ein weiterer Bestandteil der Pulverkomponente (a), den das erfindungsgemäße härtende Gemisch enthält, ist Calciumphosphat mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger. Dieses Ca/P-Atomverhältnis ist eine notwendige Voraussetzung zur effizienten Bildung von Hydroxylapatit. Als ein Calciumphosphat mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder höher in reiner Form gibt es Hydroxylapatit und Tetracalciumphosphat. Aber wenn diese verwendet werden, kann beim Härtungsschritt kein Hydroxylapatit wirksam gebildet werden.

und das gewünschte härtende Gemisch, das einen gehärteten Körper mit einer hohen Festigkeit zur Verfügung stellt, kann nicht erhalten werden.

Bekannte Calciumphosphate können ohne besondere Beschränkung verwendet werden, wenn das Ca/P-Atomverhältnis 1,67 oder weniger beträgt. Vorzugsweise werden $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, CaH_2PO_4 , $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ verwendet, und insbesondere ist die Verwendung von $\text{CaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ und CaHPO_4 bevorzugt, da die Reaktionsgeschwindigkeit dann hoch ist und die mechanischen Eigenschaften des gehärteten Körpers besonders stark verbessert sind.

Die obengenannten zwei Bestandteile der Pulverkomponente bilden Hydroxylapatit, beispielsweise gemäß der folgenden Reaktionsgleichung, wenn $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ als das Calciumphosphat verwendet wird:



In der Pulverkomponente des härtenden Gemisches der vorliegenden Erfindung hängt das Mischungsverhältnis des Tetracalciumphosphats und des Calciumphosphats mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger von der Art des Calciumphosphats ab und kann nicht auf einfache Weise angegeben werden. Jedoch wird das Mischungsverhältnis der beiden Bestandteile vorzugsweise so gewählt, so daß das Ca/P-Atomverhältnis in der gesamten Pulverkomponente (a) im Bereich von 1,3 bis 1,8 liegt.

Das Tetracalciumphosphat und das Calciumphosphat werden in Form eines Pulvergemisches verwendet, wobei die Teilchengrößen dieses Pulvergemisches nicht besonders kritisch sind. Im allgemeinen beträgt jedoch die durchschnittliche Teilchengröße des Tetracalciumphosphats 0,1 bis 100 μm , vorzugsweise 0,5 bis 50 μm , und die durchschnittliche Teilchengröße des Calciumphosphats mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger beträgt 0,1 bis 50 μm , vorzugsweise 0,1 bis 10 μm .

Die flüssige Komponente (b) des erfindungsgemäßen härtenden Gemisches ist eine kolloidale wäßrige Lösung mit festen Kolloidteilchen, die in einem wäßrigen Medium dispergiert sind. Es sind verschiedene kolloidale wäßrige Lösungen dieser Art bekannt, und im allgemeinen werden diese wäßrigen Lösungen eingeteilt in "Sole" mit anorganischen festen Teilchen, die in einem wäßrigen Medium dispergiert sind, und in "Latices" mit organischen Polymerteilchen, die in einem wäßrigen Medium dispergiert sind. Gemäß der vorliegenden Erfindung kann jede der bekannten Sole oder Latices ohne irgendeine Beschränkung verwendet werden. Ein Sol mit anorganischen Oxidteilchen, beispielsweise ein Siliciumdioxidsol oder ein Aluminiumoxidsol, oder ein sogenannter Polymerlatex, wie ein Latex von Polymethylmethacrylat oder Polystyrol, werden vorzugsweise als die flüssige Komponente (b) gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet. Im Hinblick auf die Kristallinität, die Affinität zu einem lebenden Körper und den Anstieg der Druckfestigkeit in dem durch das Mischen der Komponenten (a) und (b) gebildeten Hydroxylapatit wird vorzugsweise ein Sol mit anorganischen Oxidteilchen verwendet, und in Anwendungsgebieten, wo die Sicherheit gegenüber einem lebenden Körper und die Lagerstabilität wichtig sind, wird ein Siliciumdioxidsol oder ein Aluminiumoxidsol besonders bevorzugt.

Die Konzentration der festen Kolloidteilchen in der gemäß der vorliegenden Erfindung verwendeten kolloidalen wäßrigen Lösung hängt von der Art der Kolloidteilchen ab. Im allgemeinen kann jedoch, wenn diese Konzentration zu gering ist, die Aufgabe der vorliegenden Erfindung nicht gelöst werden. Wenn die Konzentration andererseits zu hoch ist, wird die Verträglichkeit mit der Pulverkomponente herabgesetzt oder die erreichte Erhöhung der Festigkeit im erhaltenen gehärteten Körper ist unzureichend. Daher ist es bevorzugt, daß diese Konzentration 5 bis 60 Gew.-%, insbesondere 10 bis 50 Gew.-%, beträgt.

Die Komponenten (a) und (b) der vorliegenden Erfindung werden unabhängig voneinander verpackt, und beide Komponenten werden beim Härtungsschritt zur Bildung des gehärteten Körpers gemischt. Das Mischungsverhältnis der Pulverkomponente und der flüssigen Komponente wird so ausgewählt, daß eine für die vorgesehene Verwendung geeignete Viskosität erreicht und die Festigkeit genügend verbessert wird. Im allgemeinen wird es bevorzugt, daß das Pulver/Flüssigkeit-Mischungsgewichtsverhältnis (P/L-Verhältnis) im Bereich von 0,5 bis 5, vorzugsweise von 2 bis 4, liegt.

Es können nach Bedarf weitere Bestandteile zu dem härtenden Gemisch der vorliegenden Erfindung hinzugefügt werden, sofern diese keinen negativen Einfluß auf die Härtungseigenschaft ausüben. Um dem Härter beispielsweise eine Undurchlässigkeit für Röntgenstrahlen zu verleihen, wird vorzugsweise Bariumsulfat, Bariumglas, Strontiumglas, Zirkoniumdioxid oder Iodoform in einer Menge von 10 bis 50 Gew.-teilen pro 100 Gew.-teilen des härtenden Gemisches zugesetzt. Weiterhin können Hydroxylapatit, Siliciumdioxid, Calciumfluorid, Titandioxid, Calciumhydroxid, Aluminiumoxid, Natriumphosphat oder Ammoniumphosphat zugefügt werden, um die Härtungszeit und die Festigkeit einzustellen.

Der Grund dafür, warum das härtende Gemisch der vorliegenden Erfindung einen gehärteten Körper mit einer hohen Festigkeit ergibt, ist nicht völlig geklärt. Es wird jedoch angenommen, daß zusätzlich zu dem Effekt der Verminderung des Wassergehalts in dem gehärteten Körper die Kolloidteilchen mit einer Größe von 1 nm bis 1 μm einen bestimmten Einfluß auf die Bildung von Kristallkernen des Hydroxylapatits und einen günstigen Einfluß auf das Wachstum der Hydroxylapatitkristalle ausüben, was dazu führt, daß eine unerwartet hohe Zunahme der mechanischen Festigkeit erreicht wird.

Aus dem erfindungsgemäßen härtenden Gemisch kann ein gehärteter Körper mit hoher Festigkeit gebildet werden, der für den lebenden Körper ungefährlich ist. Daher kann dieses Gemisch sehr gut zur Wiederherstellung von harten Geweben eines lebenden Körpers verwendet werden. Insbesondere kann das Gemisch der vorliegenden Erfindung als Material zur Wiederherstellung, wie als Hohlraumfüllmaterial, Abdichtzement, Füllzement oder Knochenzement zur plastischen Wiederherstellung, verwendet werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Die Definitionen und Meßmethoden der im Zusammenhang mit der

Erfindung benutzten Größen werden nachfolgend angegeben.

(1) Durchschnittliche Teilchengröße des Pulvers

- 5 Eine Pulverprobe wurde in Isopropylalkohol dispergiert, und die durchschnittliche Teilchengröße wurde mittels eines Meßgeräts für die Korngrößenverteilung (CAPA-500, vertrieben von Horiba Seisakusho) nach dem Zentrifugalsedimentationsverfahren bestimmt.

(2) Struktur

- 10 Das Röntgenbeugungsdiagramm einer Pulverprobe wurde mittels eines Röntgendiffraktometers (vertrieben von Nippon Denshi) gemessen, um die Struktur des Calciumphosphats zu bestimmen.

(3) Konsistenz

- 15 Ein durch Mischen der Pulverkomponente und der flüssigen Komponente gebildetes Gemisch (1 g) wurde in einer im wesentlichen runden Form mit einem Durchmesser von bis zu 10 mm auf eine Glasplatte mit den Maßen 100 mm x 100 mm aufgebracht, worauf 3 min nach Beginn des Mischens eine Glasplatte mit einem Gewicht von 120 g auf das Gemisch gelegt wurde. 10 min nach Beginn des Mischens wurde der größte und der
20 kleinste Teil des von dem Gemisch gebildeten Kreises bestimmt, und der Mittelwert wurde als Konsistenz berechnet.

(4) Härtingszeit des Gemisches

- 25 Ein durch einminütiges Mischen der Pulverkomponente und der flüssigen Komponente erhaltenes Gemisch wurde in eine Polyvinylchloridform mit einem inneren Durchmesser von 20 mm und einer Dicke von 3 mm gegeben, woraufhin die Oberfläche des eingefüllten Gemisches glattgestrichen wurde. 2 min und 30 s nach Beginn des Mischens wurde die Mischung in ein Bad mit konstanter Temperatur von 37°C und einer relativen Feuchtigkeit von 100% überführt. Dann wurde eine Gillmore-Nadel mit einem Gewicht von 114,12 g (die
30 Querschnittfläche der Nadel betrug 4,91 mm²) sanft auf die Oberfläche des Testkörpers fallengelassen. Die Zeit, ab der es unmöglich war, die Nadelmarkierung zu erkennen, wurde vom Beginn des Mischens ab berechnet und als Härtingszeit bezeichnet.

(5) Druckfestigkeit

- 35 Eine Probe wurde dem Bruchfestigkeitstest für Zinkphosphatzement gemäß der JIS T-6602 unterworfen. Dabei wurde eine Pulverkomponente und eine flüssige Komponente während 1 min gemischt, das Gemisch wurde anschließend in eine Form (mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Tiefe von 12 mm) gegeben und die Form wurde für 24 h in ein Bad mit konstanter Temperatur von 37°C und 100% relativer Feuchtigkeit gelegt.
40 Unter Verwendung eines Universal-Druckfestigkeitsmessers (Tensilontester, vertrieben von Toyo-Baldwin) wurde der Testkörper mit einer Preßbackengeschwindigkeit von 0,5 mm/min gepreßt, bis er zerbrach. Die Bruchfestigkeit wurde als Druckfestigkeit (bar) bestimmt.

Beispiel 1

- 45 γ -Ca₂P₂O₇ wurde durch Calcinierung von CaHPO₄ x H₂O während 2 h bei 500°C erhalten. Das gebildete Pulver wurde mit pulverförmigem CaCO₃ in einem Molverhältnis von 1 : 2 gemischt. Das Gemisch wurde 2 h bei 1400°C in Luft calciniert und rasch außerhalb des Ofens abgekühlt. Das Röntgenbeugungsdiagramm des Produkts bewies, daß das gebildete Pulver Tetracalciumphosphat war. Das Tetracalciumphosphat wurde 10 h
50 mittels einer Aluminiumoxidkugelmühle pulverisiert. Das pulverisierte Produkt wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,063 mm (250 mesh) gesiebt, um pulverisiertes Tetracalciumphosphat mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 5,29 µm und einer Schüttdichte von 1,20 g/cm³ zu erhalten.

Das erhaltene Tetracalciumphosphat wurde mit Calciumhydrogenphosphatanhydrid mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 1,2 µm gemischt, so daß das Ca/P-Atomverhältnis 1,67 betrug.

- 55 Das erhaltene gemischte Pulver wurde als Pulverkomponente mit kolloidalem Siliciumdioxid mit einer Siliciumdioxidkonzentration von 40 Gew.-% und einer Teilchengröße von 16 bis 20 µm (Cataloid S. 140, vertrieben von Shokubai Kasei Kogyo) mit einem Pulver/Flüssigkeit-Verhältnis von 3,0 gemischt. Die Konsistenz des Gemischs betrug 28 mm, die Härtingszeit 16 min 30 s und die Druckfestigkeit 695,8 bar (710 kg/cm²). Durch Röntgenbeugung wurde bestätigt, daß der gehärtete Körper aus Hydroxylapatit zusammengesetzt war.

60

Beispiel 2 und Vergleichsbeispiel 1

- Das Verfahren von Beispiel 1 wurde in derselben Weise wiederholt, mit der Ausnahme, daß die Pulverkomponente, die im Beispiel 1 verwendet worden war, mit einem kolloidalen Siliciumdioxid in einer Konzentration gemäß der nachfolgenden Tabelle 1 gemischt wurde. Die Konsistenz und die Druckfestigkeit wurden bestimmt.
65 Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben. Im Vergleichsbeispiel 1 wurde die Pulverkomponente mit Wasser anstelle des kolloidalen Siliciumdioxids gemischt. Die Konsistenz und Druckfestigkeit wurden bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle I

	Konzentration (Gew.-% an kolloidalem Siliciumdioxid	Konsistenz (mm)	Härtungszeit	Druckfestigkeit (kg/cm ²)	(bar)	
Versuch 1 von Beispiel 2	20	29	17 min und 30 s	470	460,6	
Versuch 2 von Beispiel 2	30	28	17 min und 30 s	520	509,6	
Versuch 3 von Beispiel 2	50	27	16 min	705	690,9	10
Versuch 4 von Beispiel 2	55	24	15 min und 30 s	620	607,6	
Vergleichsbeispiel 1	Wasser	28	19 min	180	176,4	

Beispiel 3

Das in Beispiel 1 erhaltene Tetracalciumphosphat wurde mit Calciumhydrogenphosphatdihydrat gemischt, so daß das Ca/P-Atomverhältnis 1,55 betrug, und anschließend wurde das Gemisch 10 min in einer Vibrationsmühle 10 min pulverisiert. Das erhaltene Gemisch bildete die Pulverkomponente, die mit dem gleichen kolloidalen Siliciumdioxid wie in Beispiel 1 in einem Pulver/Flüssigkeit-Verhältnis von 2,8 gemischt wurde. Die Konsistenz betrug 29 mm, die Härungszeit 13 min und die Druckfestigkeit 911,4 bar (930 kg/cm²).

Beispiel 4

Ein gehärteter Körper wurde in der gleichen Weise, wie in Beispiel 3 beschrieben, hergestellt, mit der Ausnahme, daß ein Aluminiumoxidsol mit einer Aluminiumoxidkonzentration von 10 Gew.-% und mit Aluminiumoxidfaser mit einer Länge von 100 nm und einem Durchmesser von 10 nm (AS-2, vertrieben von Shokubai Kasei Kogyo) anstelle des kolloidalen Siliciumdioxids verwendet wurde. Es wurde gefunden, daß die Konsistenz 28 mm, die Härungszeit 14 min und die Druckfestigkeit 568,4 bar (580 kg/cm²) betragen.

Beispiel 5 und Vergleichsbeispiel 2

Das in Beispiel 1 erhaltene Tetracalciumphosphatpulver wurde mit pulverförmigem Tricalcium- α -phosphat (mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 2,5 μ m) gemischt, so daß das Ca/P-Atomverhältnis 1,6 betrug. Das erhaltene Pulvergemisch wurde mit dem gleichen kolloidalen Siliciumdioxid wie in Beispiel 1 in einem Pulver/Flüssigkeit-Verhältnis von 2,5 gemischt. Es wurde gefunden, daß die Konsistenz 28 mm, die Härungszeit 2 h und 30 min und die Druckfestigkeit 480,2 bar (490 kg/cm²) betragen.

Zu Vergleichszwecken wurde das oben erwähnte Pulvergemisch mit Wasser anstelle von kolloidalem Siliciumdioxid gemischt. Es wurde gefunden, daß die Konsistenz 28 mm, die Härungszeit 3 h und 40 min und die Druckfestigkeit 176,4 bar (180 kg/cm²) betragen.

Beispiel 6

Das Verfahren von Beispiel 1 wurde in derselben Weise wiederholt, mit der Ausnahme, daß ein Polystyrolatex mit einer Polystyrolkonzentration von 7 Gew.-% und einer Polystyrolteilchengröße von 0,2 μ m anstelle des kolloidalen Siliciumdioxids verwendet wurde. Es wurde gefunden, daß die Konsistenz 27 mm, die Härungszeit 18 min und die Druckfestigkeit 284,2 bar (290 kg/cm²) betragen.

Patentansprüche

1. Härtendes Gemisch, enthaltend (a) eine Pulverkomponente, die aus einem Pulvergemisch aus Tetracalciumphosphat und Calciumphosphat mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger zusammengesetzt ist, und (b) eine flüssige Komponente, die aus einer kolloidalen wäßrigen Lösung mit festen, in einem wäßrigen Medium dispergierten Kolloidteilchen besteht, wobei die Komponenten (a) und (b) unabhängig voneinander verpackt sind und zum Aushärten gemischt werden.
2. Gemisch nach Anspruch 1, worin die durchschnittliche Teilchengröße des Tetracalciumphosphats 0,1 bis 100 μ m beträgt und die durchschnittliche Teilchengröße des Calciumphosphats mit einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger einen Wert von 0,1 bis 50 μ m aufweist.
3. Gemisch nach Anspruch 1, worin die durchschnittliche Teilchengröße der Kolloidteilchen 1 nm bis 1 μ m beträgt.
4. Gemisch nach Anspruch 1, worin die Konzentration der festen Kolloidteilchen in der kolloidalen wäßrigen Lösung 5 bis 60 Gew.-% beträgt.
5. Gemisch nach Anspruch 1, worin die kolloidale wäßrige Lösung ein Siliciumdioxidsol, ein Aluminiumoxidsol oder ein Polymerlatex ist.
6. Gemisch zur Wiederherstellung eines harten Gewebes eines lebenden Körpers, enthaltend (a) eine Pulverkomponente, die aus einem Pulvergemisch mit Tetracalciumphosphat und Calciumphosphat mit

einem Ca/P-Atomverhältnis von 1,67 oder weniger zusammengesetzt ist, und (b) eine flüssige wäßrige Komponente, die aus einer kolloidalen wäßrigen Lösung mit festen, in einem wäßrigen Medium dispergierten Kolloidteilchen besteht, wobei die Komponenten (a) und (b) unabhängig voneinander verpackt sind und zum Aushärten gemischt werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Federal Republic
of Germany

DISCLOSURE DOCUMENT
DE 40 16 135 A 1

Int. Cl.⁵
A 61 L 25/00
A 61 L 26/00

German Patent
Office

File No.: P 40 18 135.8
Appl. date: 5/18/90
Discl. date: 11/22/90

Union priority:
05/19/89 JP 124236/89

Applicant:
Tokuyama Soda K.K., Tokuyama,

Inventors:
Iwamoto, Osamu; Ogawa,
Yashiro, Tsukuba,
Ibaragi, JP

Agents:
Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr. rer.
nat., 8000 Munich; Glaeser, J.,
Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Hiltl,
E., Dip.-Chem, Dr.r.r.nat; Burger,
E., Dipl-Ing., Patent Attorneys,
8000 Munich

Hardening mixture

A hardening mixture is presented, containing (a) a powder component consisting of a powder mixture of tetracalcium phosphate and calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less, and (b) a fluid component consisting of a colloidal aqueous solution with solid colloid particles dispersed in an aqueous medium, with the components (a) and (b) being packaged separately and mixed for the hardening. With the hardening mixture a hardened body can be obtained that has great strength, without being dangerous for the living body. Therefore the hardening mixture can be used especially for the restoration of hard tissue of a living body.

Description

The present invention concerns a new hardening mixture. In particular the invention concerns a hardening mixture with excellent hardening properties for bone restoration.

Various hardening mixtures have already been developed and used in practice. Only few of them, however, can be used with satisfactory results when they are used in areas where great strength is required, e.g., in the restoration of hard tissues of a living body, such as the strengthening of a broken bone or the filling out of a tooth defect. The development of a hardening mixture that has high strength is especially desirable for the area of therapeutic materials, especially for medical materials, such as a filling material for bone defects or a sealing filling material for an artificial bone or an artificial joint, as well as for dental materials, such as a sealing cement, a filling cement, a temporary sealing cement, a root canal material and a cavity filling material.

Materials that must be used in this area must have a high affinity to the tooth or bone, must not be dangerous to the health and must have great strength.

As hardening mixtures that can be used in this area materials have been proposed that form hydroxylapatite, a main constituent of a tooth or bone. E.g., U.S. Patents 45 18 430 and 46 12 053 disclose a hardening mixture that contains tetracalcium phosphate, calcium hydrogen phosphate anhydride or -dihydrate and water and also hardens upon mixing and forms hydroxylapatite.

In general, the hardened body obtained from this mixture does not have sufficient strength, so that the hardening mixture cannot be used where high strength is required. As a material of increased strength, a hardening mixture was proposed containing powdered tetracalcium phosphate as powder component and an aqueous solution of an organic acid, such as citric acid, succinic acid or malic acid, as fluid components (see in this

connection unexamined Japanese Patent No. 62-72 363). This hardening mixture has, however, the disadvantage that a calcium salt of the organic salt is formed as a by-product, whereby the obtained hardened body becomes highly water-soluble, and if the material is used as a dental filling, the hardened body dissolves over a period of time.

Further, the use of an aqueous solution of a polymer of an unsaturated carboxylic acid was proposed as fluid component (see unexamined Japanese Patent Publication No. 62-72 363). However, this material, after it is initially mixed, causes, through the unconverted carboxylic acid, inflammation in the tissue of a living body, so that this proposed hardening mixture is not satisfactory.

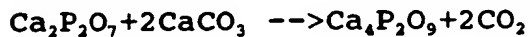
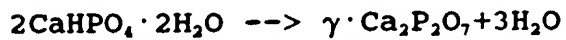
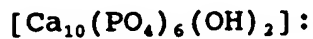
The problem of the present invention, therefore, was to make available a hardening mixture that does not have the above-described drawbacks of the known hardeners, such as water solubility, incompatibility and low mechanical stability.

The invention solves this problem by means of a hardening mixture that (a) contains a powder component consisting of a powder mixture of tetracalcium phosphate and calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less, and (b) a fluid component consisting of a colloidal aqueous solution with solid colloid particles dispersed in an aqueous medium, with the components (a) and (b) being packaged separately and mixed for hardening.

One constituent of the powder component (a), which contains the hardening mixture of the present invention, is tetracalcium phosphate, a known compound with the formula $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$. The procedure for the production of the tetracalcium phosphate that is used according to the present invention is not especially critical. The generally used production method is described below.

Calcium compounds such as CaCO_3 , CaO and Ca(OH)_2 , are generally used as calcium sources, and phosphorus compounds such as P_2O_5 , H_3PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ and $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ are generally used as phosphorus sources, and as alternatives to them, compounds that contain Calcium and phosphorus, such as $\text{CaHPO}_4 \cdot x \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca(H}_2\text{O)}_4$, and

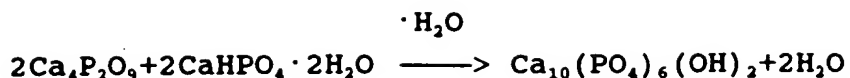
$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, are preferably used as starting materials. The methods for the production of hardening mixture tetracalcium phosphate depend on the starting material used. For example, preferably a dry method is used where $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, obtained through the calcination of $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is mixed with CaCO_3 , and the resulting mixture is calcined. This reaction is expressed by the following reaction equation and independently of whether obtained $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ is calcined at a temperature of over 1200°C and rapidly cooled outside the oven or whether the obtained $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ is calcined at a temperature of over 1200°C and cooled off in a nitrogen atmosphere, pure tetracalcium phosphate is obtained without conversion to hydroxylapatite.



A further constituent of the powder component (a) that the invention's hardening mixture contains is calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less. This Ca/P atomic ratio is a prerequisite for the efficient formation of hydroxylapatite. As a calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or higher in pure form there are hydroxylapatite and tetracalcium phosphate. But when these are used, no hydroxylapatite can be formed in the hardening step and the desired hardening mixture that provides a hardened body with high strength cannot be obtained.

Known calcium phosphates can be used without special limitation if the Ca/P atomic ratio is 1.67 or less. Preferably, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, and $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ are used, and the use of $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and CaHPO_4 is especially preferred, since the speed of reaction is then high and the mechanical properties of the hardened body are very greatly improved.

The two above-named constituents of the powder component form hydroxylapatite, for example, according to the following reaction equation, when $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is used as the calcium phosphate:



In the powder component of the hardening mixture of the present invention the mixture proportion of the tetracalcium phosphate and the calcium phosphate with a Ca/P ratio of 1.67 or less depends on the kind of the calcium phosphate and cannot be given in a simple manner. However, the mixture proportion of the two constituents is made such that the Ca/P atomic ratio in the total powder component (a) is in the range of 1.3 to 1.8.

The tetracalcium phosphate and the calcium phosphate are used in the form of a powder mixture, where the particle sizes of this powder mixture are not especially critical. In general, however, the average particle size of the tetracalcium phosphate is 0.1 to 100 μm , preferably 0.5 to 50 μm , and the average particle size of the calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less is 0.1 to 50 μm , preferably 0.1 to 10 μm .

The fluid component (b) of the invention's hardening mixture is a colloidal aqueous solution with solid colloid particles dispersed in an aqueous solution. Several colloidal aqueous solutions of this kind are known, and in general these aqueous solutions are divided into "sols" with inorganic solid particles dispersed in an aqueous solution, and "latices" with organic polymer particles dispersed in an aqueous solution. In the present invention any of the known sols or latices can be used without any limitation. A sol with inorganic oxide particles, e.g., a silicon dioxide sol or an aluminum oxide sol, or what is called a polymer latex, such as a latex of polymethylacrylate or polystyrol, are preferably used as the fluid component (b) according to the present invention. With respect to the crystallinity, the affinity to a living body and the increase in resistance to pressure in the hydroxylapatite formed by the mixing of the compounds (a) and (b), preferably a sol with inorganic oxide particles is used, and in areas of application where the safety vis-a-vis a living body and the keeping stability are important, a silicon dioxide sol or an aluminum oxide sol is especially preferred.

The concentration of the solid colloid particles used in the aqueous solution used according to the present invention depends on the kind of the colloid particles. In general, however, if this concentration is too low, the problem of the present invention cannot be solved. If the concentration, on the other hand, is too high, the compatibility with the powder component is reduced or the increase in the obtained hardened body is inadequate. Therefore, it is preferable that this concentration be 5 to 60% by weight, in particular, 10 to 50% by weight.

The components (a) and (b) of the present invention are packaged separate from one another and the two components are mixed in the hardening step for the formation of the hardened body. The mixture ratio of the powder components and the fluid components is made such that a viscosity suitable for the intended use is achieved and the strength adequately improved. In general, it is preferable that the powder/fluid mixture ratio (P/F ratio) be in the range of 0.5 to 5, preferably 2 to 4.

As needed, additional constituents can be added to the hardening mixture of the present invention, provided that this does not exert a negative influence on the hardness quality. For example, in order to give the hardener an impermeability to X-rays, preferably barium sulfate, barium glass, strontium glass, zirconium dioxide or iodoform in an amount of 10 to 50 parts by weight per 100 parts by weight of the hardening mixture is added. Further, hydroxylapatite, silicon dioxide, calcium fluoride, titanium dioxide, calcium hydroxide, aluminum oxide, sodium phosphate or ammonium phosphate can be added to regulate the hardening time and the mechanical strength.

The reason why the hardening mixture of the present invention provides a hardened body with high strength is not completely clear. It is, however, assumed that in addition to the effect of the decrease in the water content in the hardened body the colloid particles with a size of 1 nm to $1\mu\text{m}$ exert a certain influence on the formation of crystal nuclei of the hydroxylapatite crystals, which leads to unexpectedly great increase in the mechanical strength.

From the hardening mixture according to the invention a hardened body with high strength can be formed that is unharmed to the living body. Therefore this mixture can be used very well for the restoration of hard tissues of a living body. In particular, the mixture of the present invention can be used as material for restoration, such as cavity-filling material, sealing cement, filling cement or bone cement for plastic restoration.

The examples clarify the invention. The definitions and measuring methods of the magnitudes used with the invention are given below.

(1) Average powder particle size

A powder sample was dispersed in isopropyl alcohol and the average particle size was determined by means of a measuring device for particle size distribution (CAPA-500, sold by Horita Seisakusho) using the centrifugal sedimentation process.

(2) Structure

The X-ray diffraction diagram of a powder sample was measured by means of an X-ray diffraction meter (sold by Nippon Denshi) to determine the structure of the calcium phosphate.

(3) Consistency

A mixture formed by the mixing of the powder components and the fluid components (1g) was placed in an essentially round form with a diameter of up to 10 mm on a glass plate measuring 100mm x 100mm, whereupon 3 minutes after the beginning of the mixing a glass plate weighing 120 g was laid on the mixture. Ten minutes after the beginning of the mixing the biggest and the smallest part of the circle formed from the mixture was determined and the average was calculated as the consistency.

(4) Mixture hardening time

A mixture obtained by a 1-minute mixing of the powder component and the fluid component was put into a polyvinylchloride mold

with an interior diameter of 20 mm and a thickness of 3 mm, and the surface of the mixture was smoothed off. Two minutes and 30 seconds after the beginning of the mixing the mixture was transferred to a bath with constant temperature of 37°C and relative humidity of 100%. Then a Gillmore needle with a weight of 114.12 g (the average surface of the needle was 4.91 mm²) was dropped gently onto the surface of the test body. The time from when it was impossible to recognize the needle marking was calculated from the beginning of the mixing and designated the hardening time.

(5) Compressive strength

A sample was subjected to the breaking strength test for zinc phosphate cement according to JIS T-6602.

A powder component and a fluid component were mixed for 1 minute, the mixture was then put into a mold (with a diameter of 6 mm and a depth of 12 mm) and the form was placed for 24 hours in a bath with constant temperature of 37°C and 100% relative humidity. With the use of a universal compressive strength meter (Tensilontester, sold by Toyo-Baldwin) the test body was pressed with a press jaw speed of 0.5 mm/min, until it broke. The breaking strength was determined as the compression strength (bar).

Example 1

γ -Ca₂P₂O₇ was obtained through calcination of CaHPO₄ · x H₂O for 2 hours at 500°C. The powder formed was mixed with powdered CaCO₃ in a mol. ratio of 1:2. The mixture was calcinated in air for 2 hours at 1400°C and was quickly cooled outside the oven. The X-ray diffraction diagram of the product showed that the powder formed was tetracalcium phosphate. The tetracalcium phosphate was pulverized for 10 hours in an aluminum oxide ball mill. The pulverized product was sifted through a sieve with a mesh of 0.063 mm (250 mesh) in order to get pulverized tetracalcium phosphate with an average particle size of 5.29 μm and a bulk

density of 1.20 g/cm³.

The obtained tetracalcium phosphate was mixed with calcium hydrogen phosphate anhydride with an average particle size of 1.2 μm so that the Ca/P atomic ratio was 1.67.

The obtained mixed powder was mixed as powder component with colloidal silicon dioxide with a silicon dioxide concentration of 40% by weight and a particle size of 16 to 20 μm (Cataloid S. 140, sold by Shokubai Kasei Kogyo) with a powder/fluid ratio of 3.0. The consistency of the mixture was 28 mm, the hardening time 16 minutes, 30 seconds and the compression strength 695.8 bar (710 kg/cm²). By X-ray diffraction it was confirmed that the hardened body was composed of hydroxylapatite

Example 2 and Comparison example 1

The procedure of Example 1 was repeated in the same way, except that the powder component used in Example 1 was mixed with a colloidal silicon dioxide in a concentration according to the following Table I. The consistency and the compression strength were determined. The results are given in Table I. In the comparison example 1 the powder component was mixed with water instead of the colloidal silicon dioxide. The consistency and the compression strength were determined. The results are shown in Table I.

Table I

	Concentration (wt.%) of colloidal silicon oxide	Consistency (mm)	Hardening time	Compression Strength (kg/cm ²) (bar)	
Experiment 1 of Ex. 2	20	29	17m 30s	470	460.6
Experiment 2 of Ex. 2	30	28	17m 30s	520	509.6
Experiment 3 of Ex. 2	50	27	16m	705	690.9
Experiment 4 of Ex. 2	55	24	15m 30s	620	607.6
Comparison example 1	Water	28	19m	180	176.4

Example 3

The tetracalcium phosphate obtained in Example 1 was mixed with calcium hydrogen phosphate dihydrate, so that the Ca/P atomic ratio was 1.55, and then the mixture was pulverized for 10 minutes in a vibration mill. The resulting mixture formed the powder component, which was mixed with the same colloidal silicon dioxide as in Example 1 in a powder-fluid ratio of 2.8. The consistency was 29 mm, the hardening time, 13 minutes and the compressive strength, 911.4 bar (930 kg/cm²).

Example 4

A hardened body was produced in the same way as in Example 3, except that an aluminum oxide sol with an aluminum oxide concentration of 10% by weight and with the aluminum oxide fibers with a length of 100 nm and a diameter of 10 nm (AS-2, sold by Shokubai Kasei Kogyo) was used instead of the colloidal silicon oxide. It was found that the consistency was 28 mm, the hardening time, 14 minutes and the compressive strength, 568.4 bar (580 kg/cm²).

Example 5 and Comparison example 2

The tetracalcium phosphate powder obtained in Example 1 was mixed with powdery tricalcium- α -phosphate (with an average particle size of 2.5 μ m), so that the Ca/P atomic ratio was 1.6. The resulting powder mixture was mixed with the same colloidal silicon dioxide as in Example 1 in a powder/fluid ratio of 2.5. It was found that the consistency was 28 mm, the hardening time, 2 hours 30 minutes and the compressive strength, 480.2 bar (490 kg/cm²).

For comparison purposes the above-mentioned mixture was mixed with water instead of colloidal silicon. It was found that the consistency was 28 mm, the hardening time, 3 hours 40 minutes and the compressive strength, 176.4 bar (180 kg/cm²).

Example 6

The method of Example 1 was repeated in the same way, except that a polystyrol latex with a polystyrol concentration of 7% by weight and a polystyrol particle size of $0.2\ \mu\text{m}$ was used instead of the colloidal silicon dioxide. It was found that the consistency was 27 mm, the hardening time, 18 minutes and the compressive strength, 285.2 bar ($290\ \text{kg/cm}^2$).

Claims

1. A hardening mixture containing (a) a powder component composed of a powder mixture of tetracalcium phosphate and calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less, and (b) a fluid component consisting of a colloidal aqueous solution with solid colloid particles dispersed in an aqueous medium, components (a) and (b) being packaged separately and mixed together for the hardening.
2. A mixture according to Claim 1, wherein the average particle size of the tetracalcium phosphate is 0.1 to $100\ \mu\text{m}$ and the average particle size of the calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less shows a value of 0.1 to $50\ \mu\text{m}$.
3. A mixture according to Claim 1, wherein the average particle size of the colloid particles is 1nm to $1\ \mu\text{m}$.
4. A mixture according to Claim 1, wherein the concentration of the colloid particles in the colloidal aqueous solution is 5 to 60% by weight.
5. A mixture according to Claim 1, wherein the colloidal aqueous solution is a silicon oxide sol, an aluminum oxide sol or a polymer latex.
6. A mixture for the restoration of a hard tissue of a living body, containing (a) a powder component composed of a powder mixture with tetracalcium phosphate and calcium phosphate with a Ca/P atomic ratio of 1.67 or less, and (b) a fluid aqueous

component consisting of a colloidal aqueous solution with solid colloid particles dispersed in an aqueous medium with the components (a) and (b) being packaged separately and mixed together for hardening.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.